

ANTIVIRAL COMPOSITION

Patent number: JP7179347
Publication date: 1995-07-18
Inventor: SHIRAKI KIMIYASU; KUROKAWA MASAHIKO; NANBA TSUNEO; HOZUMI TOYOJI; OYAMA HARUO
Applicant: SHOWA SHELL SEKIYU
Classification:
- **International:** A61K31/52; A61K35/78; C07D473/18
- **European:**
Application number: JP19930345178 19931221
Priority number(s): JP19930345178 19931221

Report a data error here

Abstract of JP7179347

PURPOSE:To obtain a new antiviral composition containing an extract of Geum japonicum and 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine. **CONSTITUTION:**This antiviral composition contains an extract of Geum japonicum and 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine of the formula as active ingredients. Even if the compound of the formula is used as an antiviral agent, the compound has no loss of effectiveness caused by occurrence of a TK strain caused by variation of a thymidine kinase gene of herpes virus and the compound has effectiveness against a medicine-resistant strain. The amount of the existing antiviral agent used can be reduced. Therapeutic effects are extremely raised by administering both the medicines at the same time even at medicinal concentrations at which an antiviral effect is not exhibited when separably using the essence of Genus Japonicum and the compound of the formula.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-179347

(43) 公開日 平成7年(1995)7月18日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	片内整理番号	P I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/52	ADY			
35/78	AGA C	8217-4C		
# C 0 7 D 473/18				

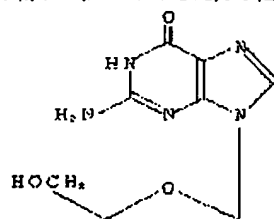
審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号	特願平5-345178	(71) 出願人	000180913 昭和シェル石油株式会社 東京都千代田区佃場3丁目2番5号
(22) 出願日	平成5年(1993)12月21日	(72) 発明者	白木 公康 宮城県富山市五福末広町2566-4 2-202
		(72) 発明者	黒川 昌彦 宮城県射水郡小杉町南太田山2-2 2-101
		(72) 発明者	難波 恒雄 宮城県富山市五福末広町2566-4 1-104
		(74) 代理人	弁理士 友松 英爾 (外1名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗ウイルス組成物

(57) 【要約】

【目的】 ⑨-(2-ヒドロキシエトキシメチル)グアニンを抗ウイルス剤として使用してもT K⁻株の発生により有効性を失うことのない新規な抗ウイルス組成物。⑨-(2-ヒドロキシエトキシメチル)グアニンの使用量が単独で使用する場合より少なくとも十分な治*



とを有効成分として含有することを特徴とする抗ウイル

* 療効果を上げることのできる新規な抗ウイルス組成物の提供。

【構成】 (a) ダイコンソウ (Geum japonicum Thunb.) 抽出物と、(b) 化学式 (I) 9-(2-ヒドロキシエトキシメチル)グアニン【化1】

..... (I)

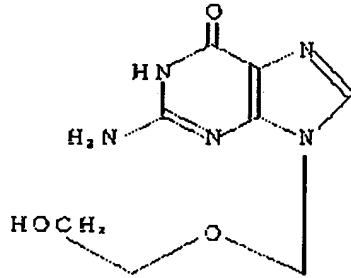
ス組成物。

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a) ダイコンソウ (*Geum japonicum* Thunb.) 抽出物と (b) 化学式 *



とを有効成分として含有することを特徴とする抗ウイルス組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

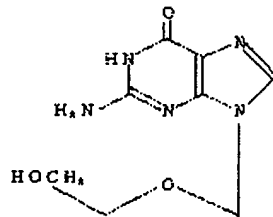
【産業上の利用分野】 本発明は、新規抗ウイルス剤に関する。

【0002】

【従来技術】 ダイコンソウは、古来より利尿剤や化膿症に用いられているが、ダイコンソウに抗ウイルス活性があることは本発明者等がはじめて発見し、これに基づき特願平5-123341号として出願している。抗ウイルス剤として臨床で使用されている薬剤はインターフェロンを除けば化学合成化合物がすべてであり、その化学合成化合物の中でもウエルカム社の商品名アシクロビル、すなわち、前記化学式 (1) で示される9-(2-ヒドロキシエトキシメチル) グアニン (9-(2-hydroxy ethoxy methyl) guanine) はヘルペス治療剤として広く使用されている。

【0003】 前記9-(2-ヒドロキシエトキシメチル) グアニンをヘルペス疾患の治療薬として使用すると使用量や使用期間等によりアシクロビルに対する薬剤耐性株が出現したり副作用が現われる。この薬剤耐性株は主にヘルペスウイルスの持つチミジンキナーゼ遺伝子に変異した一般に TK⁻ 株と呼ばれるウイルスである。

【0004】 そこで、前記9-(2-ヒドロキシエトキシ



とを有効成分として含有することを特徴とする抗ウイルス組成物に関する。

【0009】 これにより、9-(2-ヒドロキシエトキシメチル) グアニンのみでは十分な抗ウイルス効果の現われない濃度においてもダイコンソウから得られる抽出エキスを併用することにより十分な治療効果を上げるこ

* (1) 9-(2-ヒドロキシエトキシメチル) グアニン
【化1】

..... (1)

※シメチル) グアニンを使用したとき、薬剤耐性株の出現を抑制するか、あるいは薬剤耐性株に対しても効力を発揮する抗ウイルス剤の開発が希望されていた。

【0005】 一方、9-(2-ヒドロキシエトキシメチル) グアニンは単独で抗ウイルス剤として使用されており、ダイコンソウとの併用事実はなく、また、ダイコンソウが TK⁻ 株に対して有効であることも全く知られていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、9-(2-ヒドロキシエトキシメチル) グアニンを抗ウイルス剤として使用しても TK⁻ 株の発生により有効性を失うことのない新規な抗ウイルス組成物を提供する点にある。

【0007】 本発明のもう1つの目的は、9-(2-ヒドロキシエトキシメチル) グアニンの使用量が単独で使用する場合より少なくとも十分な治療効果を上げることのできる新規な抗ウイルス組成物を提供する点にある。

【0008】

【課題を解決するための手段】 本発明は、(a) ダイコンソウ (*Geum japonicum* Thunb.) 抽出物と、(b) 化学式 (1) 9-(2-ヒドロキシエトキシメチル) グアニン

【化2】

..... (1)

とができた。また、ダイコンソウエキ스가ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ耐性株に対しても薬剤効力を有することが見出された。

【0010】

【実施例】 ダイコンソウの乾燥した全草500gに脱イオン水または蒸留水5.4リットルを用いて煮沸抽出し

抽出液4.2リットルを得る。この抽出液の一部を凍結乾燥し、9.7gの乾燥粉末を得た。以下に述べるダイコンソウエキ스는このようにして得た乾燥粉末を蒸留水に必要な濃度に懸濁して用いた。一方、9-(2-ヒドロキシエトキシメチル)グアニンとしては、ウエルカム社から市販されているアシクロビル(ACV)錠剤を用いた。

【0011】実施例1

抗ウイルス活性を調べるためのウイルスとしては単純ヘルペスウイルスI型7401H株、チミジンキナーゼ欠損(TK⁻)株およびホスホノ酢酸耐性(PAA)株を用いた。各ウイルスは、Vero細胞(アフリカミドリさるの細胞)に感染させ、所定期間経過後、感染細胞を3回凍結融解後、遠心(3000rpm、15分間)して、上清をウイルス液とし、これを以下のウイルス試験に用いた。前記ウイルス液を保存する際には-80℃で保存した。細胞の培養はすべて37℃の炭酸ガスインキュベーター内で行った。

【0012】細胞変性効果(Cytopathic effect:CPE)を指標としたウイルス定量のブラーク形成試験は以下のように行った。60mmプラスチックシャーレで単層培養したVero細胞に、前記ウ*

*ウイルス液を100ブラーク/0.2mlの濃度に調製した希釈ウイルス液(0.2ml)を接種し、37℃で1時間ウイルスを細胞に吸着させた。吸着後、ダイコンソウエキス及びACVを表1に示す濃度を中心とした各種濃度の溶液と0.8%メチルセルロースを含む2%牛胎児血清添加MEM培地(5ml)を前記ウイルスを吸着させた単層Vero細胞に重層し、37℃で2~5日間ブラーク形成を試みた。ブラーク数を算定するため、前記の単層細胞をホルマリン固定後、0.03%メチレンブルー溶液で染色した。なお、同一濃度の薬剤エキスを溶液を用いて、前記のように抗ウイルス活性を複数回調べ、アッセイの結果がブラークの確認判定誤差内に入ることを確認した。

【0013】PAA、ACVおよびダイコンソウエキスの7401H株、PAA耐性株及びTK⁻株に対する活性を示したものである。これからも明らかなように、ダイコンソウエキスは各ウイルスに対しほぼ同程度の抗ウイルス活性を示し、薬剤耐性ウイルスに対しては大きな濃度変化を示さなかった。

【0014】

【表1】

薬 剤	ウイルス株	*1	*2
		ED ₅₀ (μg/ml)	7401H株に対する比率
PAA	7401H	21.7	1
ACV	7401H	0.4	1
ダイコンソウ	7401H	137.4	1
PAA	TK ⁻	40.1	1.8 倍
ACV	TK ⁻	>10.0	>25 倍
ダイコンソウ	TK ⁻	210.1	1.5 倍
PAA	PAA 耐性	172.7	8.0 倍
ACV	PAA 耐性	7.4	18.5 倍
ダイコンソウ	PAA 耐性	210.7	1.5 倍

(注)

*1:ED₅₀はブラーク形成を50%抑制する薬剤の濃度である。

*2:7401H株に対する比率は7401H株に対するED₅₀の濃度でそれぞれに対応するウイルス株のED₅₀値を除いたものである。

【0015】実施例2

マウスに対する感染治療実験は以下に述べるように行った。マウスの腹部表皮の毛を除去した後、注射針で擦過傷を作り、ウイルス液を塗布して感染させた。この後に1日3回ACVおよびダイコンソウエキスを単独もしくは混合液として経口投与を行った。薬剤投与時に皮

膚病変や生存日数を観察し病変の生じるまでの日数や生存数の平均日数をもって評価した。皮膚病変は水泡形成および帯状疱疹形成をそれぞれスコア2および6とし、それぞれの病変が出現するまでの日数をもって表現した。この結果を表2に示す。これからも明らかなようにACV及びダイコンソウエキスがそれぞれ効果を単独では示さない薬剤濃度に於ても同方の薬剤を同時に投与することにより著しくその治療効果があがっていることが分る。もちろんここで示した薬剤濃度は一例であり投与方法もこれに限ったことでないことは言うまでもない。

【0016】

【表2】

用 量		スコア-2	スコア-6	死 亡	動物生存
コントロール		3.5 日	5.2 日	6.9 日	0/10
ACV	2.5mg/Kg	3.7	5.6	7.7	2/10
	5.0mg/Kg	4.1*	5.6	9.0*	1/10
ダイコンソウ	5mg/mouse	3.6	6.0*	7.0	0/10
	0.5mg/mouse	3.6	5.8*	6.9	0/10
	0.1mg/mouse	3.4	5.5	7.1	0/10
ダイコンソウ+ ACV(2.5mg/Kg)	5mg/mouse	4.5*	6.0*	9.3*	3/10
	0.5mg/mouse	4.0*	5.6	7.9*	0/10
	0.1mg/mouse	4.2*	5.9*	8.1*	2/9

*P<0.05

ダイコンソウエキス及びアシクロビルのマウスにおける
抗ヘルペス効果を皮膚病変及び生存日数をもって表わし
たものである。本発明の抗ウイルス組成物の投与により
生存日数が長くなっていることがわかる。

【0017】

*【効果】

- (1) 薬剤耐性ウイルスに対しても効果のある抗ウイル
ス剤の提供ができた。
(2) 既存抗ウイルス剤の使用量を減ずることができ
た。

*

フロントページの続き

(72)発明者 穂積 盛治
東京都千代田区霞が関3丁目2番5号 昭
和シェル石油株式会社内

(72)発明者 大山 晴夫
東京都千代田区霞が関3丁目2番5号 昭
和シェル石油株式会社内